



Cloroquina e Hidroxicloroquina no tratamento da CoVID-19

❖ Até ao momento não há nenhum fármaco específico que seja recomendado pela OMS no combate à CoVID-19 ⁽¹⁾

1. Cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) são medicamentos vulgarmente usados no tratamento da malária e de doenças autoimunes
2. Mecanismos de ação da CQ e da HCQ na CoVID-19:
 - ✧ Foi demonstrado *in vitro* que CQ altera o pH endossomal e a glicosilação da ECA2, impedindo a ligação do vírus à célula. ⁽²⁾⁽³⁾
3. CQ e a HCQ possuem atividade antiviral *in vitro* inibindo a replicação do SARS-CoV-2, este fenómeno é dependente da concentração. ⁽²⁾
4. Foi demonstrado que a CQ tem actividade imunomoduladora o que pode aumentar a sua actividade antiviral *in vivo* ⁽³⁾
5. Estudos *in vitro* revelaram que a HCQ embora seja menos potente que a CQ, é menos tóxica ⁽⁴⁾
6. Baseado em ensaios *in vitro* é recomendado uma dose de carga de 400 mg duas vezes ao dia de sulfato de hidroxicloroquina administrado por via oral, seguida de uma dose de manutenção de

200 mg administrada duas vezes ao dia durante 4 dias para a infecção por SARS-CoV-2 ⁽⁵⁾ **Carece de confirmação para uso humano**

7. Estão em ação vários ensaios clínicos, mas a OMS chama a atenção que, a sua utilização clínica deve obedecer às regras da “Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions (MEURI) framework” e ser eticamente aprovada como teste. ⁽⁶⁾

❖ **FDA aprova utilização de HCQ no combate à CoVID-19 em doentes selecionados ⁽⁷⁾**

a. Contraindicações

- ✧ hipersensibilidade a 4-aminoquinoline
- ✧ retinopatia ou presença de alterações visuais
- ✧ doentes com QT prolongado
- ✧ doentes em risco de arritmia

b. Dose ótima no tratamento da covid-19 não é conhecida

- ✧ a recomendação para adultos ou adolescentes >50kg é 800mg HCQ no 1º dia de tratamento e depois 400mg/dia durante 4-7 dias conforme evolução clínica (esperam-se reajustes à dosagem recomendada, após conhecimento dos resultados de ensaios clínicos em curso)

c. Monitorização e procedimentos laboratoriais:

- ✧ Hemograma completo
- ✧ Monitorizar ECG: intervalo QT e problemas cardíacos

- ✧ Função renal
- ✧ Função hepática

d. Sinais de alarme:

- ✧ Efeitos cardíacos : **QT prolongado** ⁽⁸⁾

e. Usar com cuidado em doentes com:

- ✧ QT prolongado
- ✧ História de arritmia ventricular (miocardite, pericardite ou cardiopatia pode aumentar o risco de arritmia)
- ✧ Bradicardia
- ✧ Desequilíbrio de K e Mg
- ✧ Quando administrado com outros medicamentos que prolonguem o intervalo QT como a azitromicina e outros antibióticos
- ✧ Porfiria (pode exacerbar a situação clínica) –Contraindicação de uso?
- ✧ Psoríase (pode provocar um ataque grave de psoríase)
- ✧ Diabetes: Estudos com ratinhos demonstraram uma letalidade de 40% quando tratados com combinação da HCQ ou CQ com **metformina** ⁽⁹⁾
 - Neste estudo é afirmado que as doses de CQ e HCQ utilizadas no tratamento do reumatismo podem desenvolver hipoglicemia grave, cardiomiopatias e retinopatias.

f. Efeitos secundários possíveis:

- ✧ **Hipoglicemia grave**
 - HCQ diminui a clearance e a resistência à insulina
- ✧ **Perda de consciência**

✧ **Efeitos hematológicos:**

- Pode ocorrer hemólise em doentes deficientes em G6PD,
- Pancitopenia
- Anemia aplásica
- Neutropenia

✧ **Efeitos hepáticos**

- Uma vez que a HCQ concentra-se no fígado, usar com cuidado em pacientes com doença hepática

✧ **Efeitos Renais**

- HCQ é maioritariamente excretada pelos rins o que pode levar a reações tóxicas em doentes renais

✧ **Efeitos no SNC**

- Aumento de risco de convulsões
- Náusea/vômitos
- Cefaleias
- sintomas extrapiramidais

g. Interações medicamentosas

- ✧ **Digoxina:** HCQ aumenta níveis séricos de digoxina
- ✧ **Antiácidos:** reduzem absorção de HCQ (tomar 4 h antes)
- ✧ **Cimetadina** (antagonista de receptor H₂): inibe o metabolismo da HCQ e aumenta níveis séricos de HCQ- **DEVE SER EVITADO**
- ✧ **Insulina e outros medicamentos antidiabéticos:** ajustar dose por causa de possível hipoglicemia. Ter cuidado com metformina
- ✧ **Antiarrítmicos** (amiodarona, moxifloxacina e azitromicina)

- Foi demonstrado num estudo, não randomizado mas promissor, que em doentes com CoVID-19 tratados com **HCQ+Azitromicina**, a carga viral testada por PCR foi negativa após 3 a 6 dias em 100% dos doentes, foi negativo em 57,1% dos doentes no grupo que apenas recebeu HCQ e foi negativo em 12,5% dos doentes no grupo controlo (sem tratamento) ($p=0,001$). Os autores chamam a atenção para a possibilidade do aumento do intervalo QT com este tratamento⁽¹⁰⁾
 - ✧ **Ampicilina:** HCQ diminui a biodisponibilidade da ampicilina (dar espaço de 2 hr entre tomas dos dois medicamentos)
 - ✧ **Ciclosporinas:** Aumento rápido da concentração de ciclosporinas no soro após administração de HCQ
 - ✧ **Mefloquina:** pode aumentar o risco de convulsões
 - ✧ **Tamoxifeno:** uma vez que este medicamento pode induzir toxicidade retina, não sendo recomendado a toma concomitante com HCQ

Referências

- (1) *Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance V 1.2.* OMS
- (2) Kearney, J. *Chloroquine as a Potential Treatment and Prevention Measure for the 2019 Novel Coronavirus: A Review.* Preprints 2020, 2020030275 (doi: 10.20944/preprints202003.0275.v1).
- (3) Wang, M et al. *Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.* Cell Research (2020) 30:269–271; (<https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>)
- (4) Liu J, Cao R, Xu M, et al. *Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro.* Cell Discov. 2020;6:16. Published 2020 Mar 18. doi:10.1038/s41421-020-0156-0
- (5) Yao X et al. *In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).* Clinical Infectious Diseases, ciaa237, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
- (6) Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. *A Systematic Review on the Efficacy and Safety of Chloroquine for the Treatment of COVID-19.* J. Crital care, 10 Março 2020
- (7) *Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of hydroxychloroquine sulfate supplied from the strategic national stockpile for treatment of covid-19 in certain hospitalized patients.* FDA <https://www.fda.gov/media/136537/download>
- (8) Simpson T, Kovacs R, and Stecker E. *Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19,* cardiology Magazine, 20 Março. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>
- (9) N.V Rajeshkumar et al. *Fatal toxicity of chloroquine or hydroxychloroquine with metformin in mice.* BioRxiv (doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.31.018556>).
- (10) Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. *Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial* [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. Int J Antimicrob Agents. 2020;105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949